

Aus der Augenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. E. Schreck)

**Untersuchungen zur Therapie
der experimentellen Keratitis
superficialis herpetica**

VERGLEICH MIT KLINISCHEN ERGEBNISSEN

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
UWE KLARE
aus Sondershausen



Dekan: Prof. Dr. med. W.-D. Keidel
Referent: Priv. Doz. Dr. med. J. Wollensak
Correferent: Prof. Dr. med. E. Schreck

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juli 1965

Aus der Augenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. E. SCHRECK)

Untersuchungen zur Therapie der experimentellen Keratitis superficialis herpetica

Vergleich mit klinischen Ergebnissen

Von

J. WOLLENSAK und U. KLARE *

Mit 3 Textabbildungen

A. Einleitung

Die Therapie von Infektionen der Hornhaut durch Viren des Herpes simplex brachte immer schon Schwierigkeiten mit sich. Sie schienen durch die Einführung von Antimetaboliten (WOLLENSAK 1960, KAUFMANN 1962) geringer geworden zu sein. Literaturberichte und weitere eigene Erfahrungen vermittelten hingegen weniger günstige Ergebnisse und eine unterschiedliche Beurteilung der Wirksamkeit derartiger Substanzen. Ferner liegen neuerdings Berichte vor, nach welchen Diphenylsulfonderivate (NASEMANN 1963) bei experimenteller Keratitis herpetica des Kaninchens eine therapeutische Wirkung entfalten. Die nachfolgend dargestellten Untersuchungen sollen einen weiteren Beitrag hierzu leisten. Außerdem werfen sie die ernste Frage auf, welche Nebenwirkungen die genannten Präparate aufweisen.

B. Experimentelle Untersuchungen

In Versuch kamen 1—2jährige Kaninchen, stets mit dem rechten Auge. Die Hornhaut wurde nach vorheriger Cocainanaesthesia entweder gitterartig mit dem Hockymesser angeritzt oder mit einem Trepan von 5 mm Durchmesser bis zu einer Tiefe von 0,1 mm eingeschnitten. Anschließend erfolgte ihre Infektion mit Herpes simplex-Viren (Stamm MH 726 c, HS-HF 378), welche nach der 18. bzw. 19. Chorioallantois-Passage zunächst durch eine weitere Überimpfung auf die Kaninchenhornhaut adaptiert und dann auf die Versuchstiere übertragen wurden. 24 bzw. 36 Std nach der Infektion Anfärbung der Hornhautläsionen mit Fluorescein und Beginn der Therapie. Die Tropfen brachte man von 8—20 Uhr stündlich, nachts zweistündlich auf die Cornea und in den Bindehautsack, die Salben während der ganzen 24 Std nur zweistündlich. Das Cortisonpräparat (Ultracortenol®-Tropfen) jeweils um 8, 12, 16 und 20 Uhr.

Durchgeprüft wurden:

<i>Proflavin</i> (3,6 Diamonoacridin) (Acrochemie Berlin) . . .	1,0 und 0,1 %
DL-para-Fluorphenylalanin (FPA) (California Corporation for Bio- chemical Research, Los Angeles, Lot 920751, Nitrogen 7.77 %, Chromat. homogeneous)	0,3 %
5-jodo-2'-deoxyuridin = IUDR (IDU; Emanil®) Tropfen	0,1 %
Salben.	0,1 %
Diphenylsulfonderivate (Fa. Gruenenthal) B 1314	0,2 %
B 1320	0,2 %
B 1321	0,2 und 1,0 %

Die Kontrollaugen erhielten in gleichen Zeitabständen physiologische Kochsalzlösung instilliert. Allen Präparaten wurde Penicillin 1700 E/ml und Streptomycin 1,7 mg/ml zugegeben. Die Lösungen setzte man bei Versuchsbeginn an und bewahrte sie ebenso wie die Substanzen im Kühlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ auf.

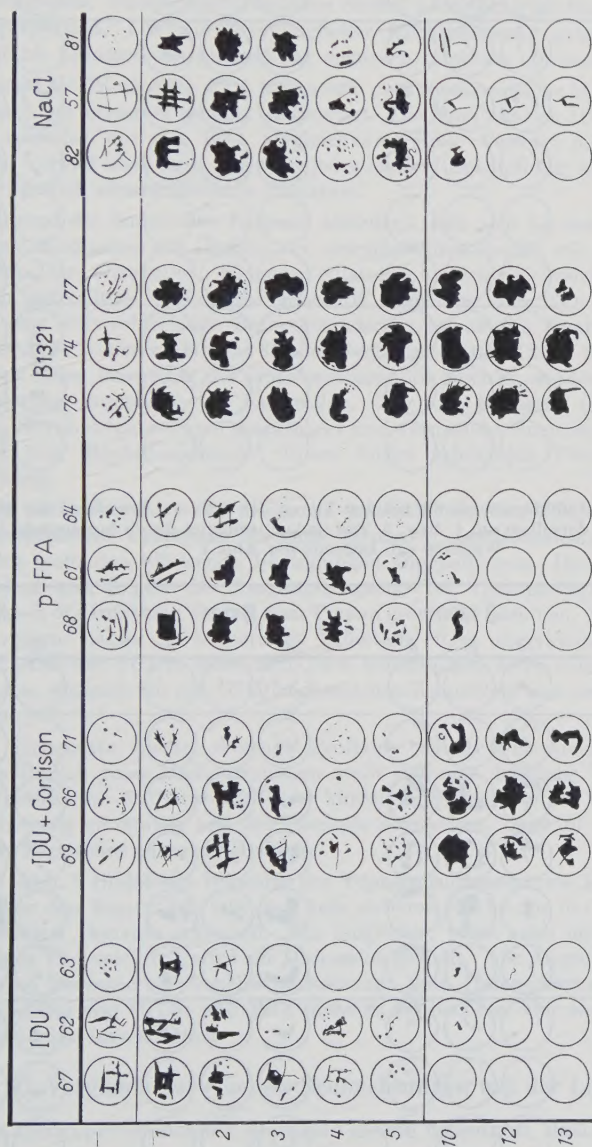


Abb. 1. Massive experimentelle Infektion der Cornea von Kaninchen (Kenn-Nummer der Tiere durch die Ziffern der zweiten Zeile von oben) durch Herpes simplex-Viren. Einsetzen der oben angeschriebenen Therapie 24 Std nach ihr, Ende derselben nach 5 Tagen (jeweils markiert durch horizontale Linien). Tage der Behandlung und Kontrollen dargestellt durch die senkrechte Zahlenreihe am linken Rand. Fluoresceinpositive Stellen schwarz. Limbus corneae als Kreis eingezeichnet. In der rechten Spalte unter „NaCl“ sind die Befunde bei den Kontrolltieren skizziert

Frühere Untersuchungen (WOLLENSAK 1963) hatten ergeben, daß bei bekanntem Herpesstamm die Versuchsbedingungen zuverlässige und übersichtliche Ergebnisse liefern, wenn ein Präparat an drei infizierten Kaninchenhornhäuten geprüft wurde.

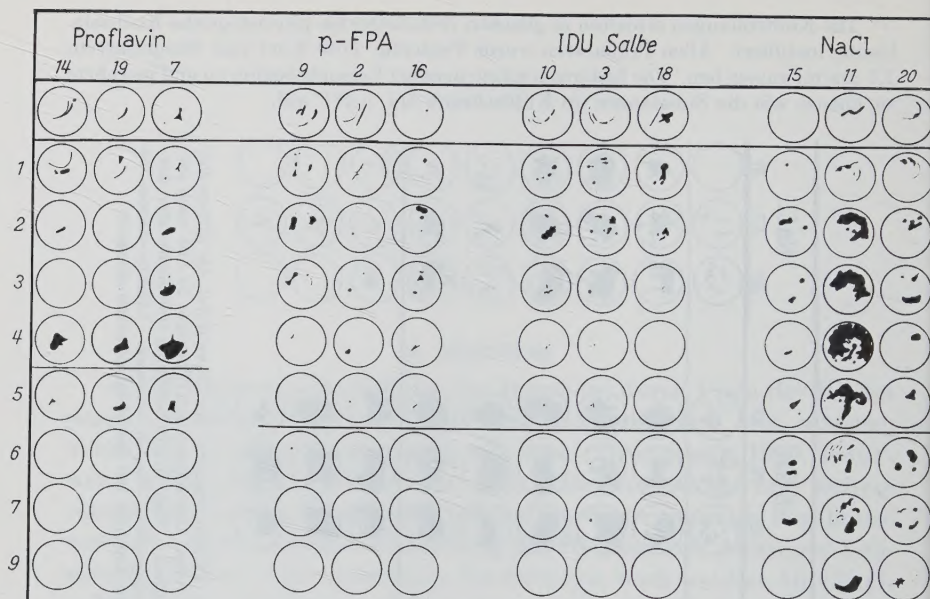


Abb. 2. Geringere Infektionsdosis als bei den Tieren der Abb. 1. Einsetzen der Therapie nach 36 Std, Ende derselben am 4. bzw. 5. Tag (gekennzeichnet durch horizontale Linien). Weiteres vgl. Legende der Abb. 1

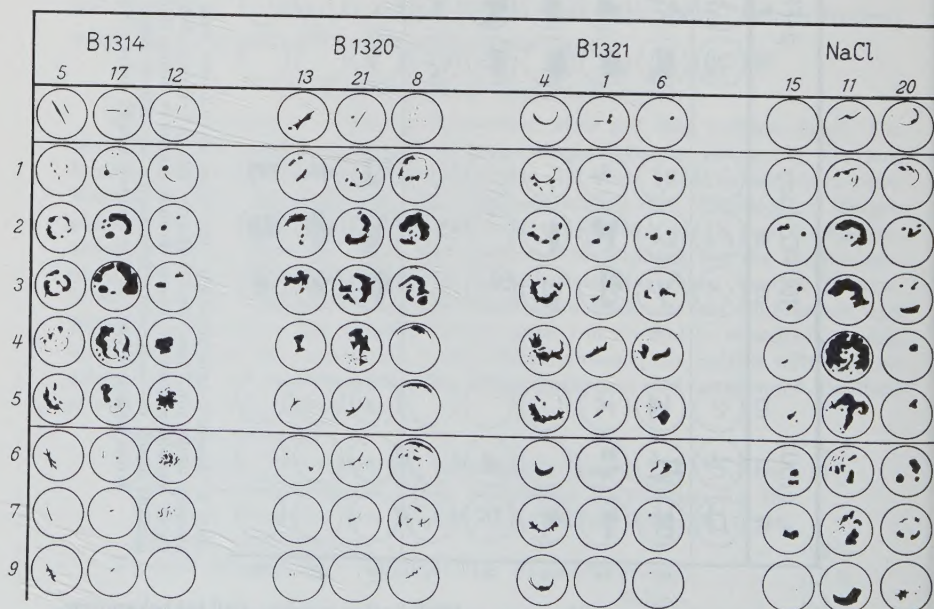


Abb. 3. Prüfung von Diphenylsulfonderivaten bei herpetischer Impfkeratitis des Kaninchens. Einsetzen der Therapie 36 Std nach der Infektion, Ende derselben nach 5 Tagen. Weiteres vgl. Legende von Abb. 1

In einer *ersten Versuchsreihe* (Abb. 1) gelangten die Präparate nach *massiver Infektion* der Kaninchenhornhaut 24 Std später zur lokalen Anwendung. Die Ausgangssituation findet ihre zeichnerische Darstellung in der obersten horizontalen Reihe der Abbildungen. Hierbei versinnbildlichen der Tuschekreis die Hornhautlederhautgrenze. Die übrigen schwarzen Stellen bezeichnen die fluoresceinpositiven Hornhautpartien. Die mit physiologischer Kochsalzlösung getropften Kontrollaugen (Abb. 1) lassen das Ausmaß der massiven Infektion erkennen.

Sowohl IUDR als auch FPA lassen eine gute therapeutische Wirkung erkennen, wenn auch bei letzterem weniger ausgeprägt. Die Kombination IUDR mit Cortison ergibt zunächst ein mit FPA vergleichbares Bild. Verfolgt man hingegen den weiteren Verlauf nach dem Absetzen jeder lokalen Behandlung, so findet sich eine außerordentlich unterschiedliche Situation.

Während die Kontrollen langsam abheilen, stellt sich bei den mit IUDR behandelten Kaninchen ein Rezidiv ein, um schließlich ebenso wie die mit FPA behandelten Tiere abzuheilen. Hingegen entstehen bei den gleichzeitig mit IUDR und Cortison getropften Augen eine Keratitis herpetica vom Typ der serpigginosa, welche eine weit schlechtere Heilungstendenz zeigt als die Kontrolltiere. Ferner geht aus Abb. 1 hervor, daß das Diphenylsulfonpräparat B 1321 in 1%iger Lösung nicht nur keine Besserung des Hornhautbefundes bewirkt, sondern eher eine Verschlechterung gegenüber den Kontrollen. Der rote Farbstoff (Präparat B 1321) wird im Hornhautparenchym gespeichert und verursacht einen ausgeprägten Reizzustand mit Blepharospasmus. Ihnen folgen schließlich Vascularisation und Vernarbung.

Eine *zweite Versuchsreihe* diente im wesentlichen dem Ziel, die Wirksamkeit der verschiedenen Präparate bei einer *geringeren Infektionsdosis* zu überprüfen. Sie sollte mehr den klinischen Bedingungen angepaßt sein. Die oberste Reihe in der Abb. 2 und 3 gibt die Ausgangssituation bei Therapiebeginn wieder, d.h. 36 Std nach der Infektion der mit dem Trepan gesetzten Läsionen. Wie die Kontrollaugen zeigen, nahm die herpetische Infektion einen unverkennbaren leichteren Verlauf. Die mit IUDR-Salbe und FPA behandelten Tiere liefern vergleichbare Ergebnisse, obgleich ein mit IUDR-behandeltes Kaninchen eine verzögerte Heilung aufweist.

Im Gegensatz hierzu erbringt Proflavin einen bemerkenswerten Befund: nach anfänglich guter Heilungstendenz stellt sich eine deutliche Verschlechterung des Befundes ein. Auf Grund früherer klinischer Beobachtungen lag nahe, dies als Überdosierung zu deuten und die Therapie abzusetzen. Hierauf folgte nach zwei weiteren Tagen eine prompte Heilung.

Auf Abb. 3 findet die Wirkung der Diphenylsulfonderivate ihre Darstellung. Gegenüber den Kontrollen läßt sich kein sicherer Effekt der in 0,2%iger Lösung verabreichten Derivate erkennen. Ein möglicher, wenn auch nicht sicher zu beurteilender Therapieerfolg wird zur Diskussion gestellt. Alle Augen zeigten während der ganzen Therapie eine erhebliche Reizung. Zum Unterschied davon ist sie bei Verabreichung von IUDR und FPA nicht zu beobachten oder sie schwindet nach Therapiebeginn unverzüglich.

C. Vergleich der eigenen Beobachtungen mit der Literatur

Die tierexperimentellen Befunde lassen erkennen, daß sowohl IUDR als auch FPA bei dem geprüften Stamm von Herpes simplex-Viren eine gute therapeutische Wirksamkeit entfalten. Ferner ist abzulesen, daß sowohl die *Infektionsdosis*, als auch der *Beginn der Therapie* auf die

Abheilung Einfluß gewinnen. Außerdem haben die Versuche ergeben, daß FPA wohl eine etwas geringere Wirksamkeit erreicht. Dies dürfte vor allem bei massiveren Infektionsdosen und bei ausgedehnteren Epithelläsionen zum Ausdruck kommen. Der therapeutische Effekt von IUDR steht in guter Übereinstimmung mit anderen Autoren (KAUFMANN 1962, 1963; PERKINS et al. 1962). Hierbei ergab sich auch, daß die Anwendung von IUDR in Form von Salbe oder Tropfen in den gewählten Konzentrationen und Zeitabständen ohne sicher verwertbare Unterschiede bleibt. Hingegen lassen die vorliegenden Untersuchungen keinen Zweifel daran, daß bei der herpetischen Impfkeratitis des Kaninchens die Kombination von IUDR mit einem Cortisonpräparat zunächst einen verzögerten Heilverlauf nach sich zieht. Noch mehr Bedeutung dürfte aber die Beobachtung gewinnen, daß nach ihrem Absetzen eine rasche Ausbreitung der Infektion anläuft, welche auf Grund der Kontrollen und der übrigen Befunde nach Anwendung von IUDR kaum zu erwarten war. Obgleich auch andere Autoren (KAUFMANN) derartige Kombinationen von Präparaten nur unter größter Vorsicht empfehlen, so konnte bislang kein Beispiel konsequenter experimenteller Prüfung in der Literatur aufgefunden werden.

Eigene Untersuchungen ließen wiederholt über eine günstige therapeutische Breite von Proflavin berichten (WOLLENSAK 1960, 1963). Die hiermit auszuwertenden Experimente konnten dies erneut bestätigen.

Neben dem günstigen Einfluß auf die experimentelle Infektion der Hornhaut des Kaninchens mit dem Virus der Herpes simplex waren Zeichen der Überdosierung frühzeitig zu bemerken. Sie bestehen in einer sich rasch ausbreitenden und gesteigerten Läsion des Epithels, welche nach Absetzen der Medikamente für gewöhnlich sehr rasch abheilt. Meist erkennt man hierbei eine Speicherung dieses Farbstoffes im Hornhautparenchym und eine zunehmende Injektion der Bindehautgefäße.

Derartige Nebenefunde von 3,6 Diaminoacridin = Proflavin leiten zu Beobachtungen bei Anwendung von Diphenylsulfonderivaten über. NASEMANN (1963) berichtete auf Grund seiner Versuche über einen günstigen therapeutischen Effekt bei experimenteller Keratitis herpetica des Kaninchens. Zunächst fanden wir bei orientierendem Versuch, daß das Präparat B 1321 bei Überdosierung eine erhebliche Schädigung von Epithel und Stroma der Cornea mit nachfolgender Vascularisation und dichter Eintrübung erzeugt. Zusätzlich wird dieser rote Farbstoff gespeichert. Außerdem reichert er sich nach längerer Zeit selbst bei niedriger Dosierung an. Hieraus folgen ähnliche Erscheinungen von seiten der Cornea.

Weiterhin geht aus unseren Versuchen hervor, daß auch die anderen geprüften Derivate, bei geringer Infektionsdosis und mäßiger Epithelläsion nur einen geringen oder nicht sicher nachweisbaren heilenden Ein-

fluß auf den Ablauf der Infektion gewinnen. Nachdem sich der geprüfte Stamm von Herpes simplex den übrigen Präparaten gegenüber als therapieempfindlich erwies, wird man den geprüften Derivaten von Diphenylsulfonen kaum eine diesbezügliche Wirksamkeit zuschreiben dürfen, obgleich sich in der Gewebekultur eine Hemmung der Virusvermehrung nachweisen ließ (PÖTSCH 1963, NASEMANN 1963). Ähnliche Beobachtungen waren übrigens auch bei FUDR, einer Fluor-substituierten thyminanalogen Verbindung zu machen.

D. Vergleich der tierexperimentellen mit den klinischen Befunden

Nach KAUFMANN (1963) lassen sich die an der Kaninchencornea erhobenen Beobachtungen bei der Infektion mit dem Virus des Herpes simplex und deren Therapie auf die menschliche Cornea übertragen. Die Ergebnisse unserer Versuche stimmen mit Einschränkungen überein. Mitteilungen über klinische Beobachtungen dürften daher von Interesse sein und zu Vergleichen mit den experimentellen Befunden anregen. So finden sich in der Literatur Berichte, welche eine gute Wirkung von IUDR bei primärer Keratitis dendritica herausstellen (KAUFMANN 1962, DAVIDSON 1963, HAVENER 1963, MAXWELL 1963, KÜCHLE 1963 u. a.). Andererseits steht außer Zweifel, daß bei den obengenannten Beobachtungen die Heilungsrate zwischen 60 und 90 % lag. Es gibt demnach Stämme, die primär keine Empfindlichkeit gegenüber IUDR zeigen. Weniger Günstiges wird bei der Behandlung von recidivierender Keratitis herpetica und bei Beteiligung des Stroma croneae berichtet (LUNTZ 1963, HERTZBERG 1963, CORRIGAN 1962, HAVENER 1963, MAXWELL 1963 u. a.). Im gleichen Sinne sprechen die Erfahrungen an den von uns für diese Therapie ausgewählten Patienten. Inzwischen erhoben sich weitere kritische Stimmen, welche die alleinige Anwendung von IUDR wegen eingetretener lokaler Komplikationen in Frage stellen. So beschreibt BRUNS (1963) neben vermehrter Stroma- und Uveabeteiligung eine Hornhautperforation. Eine gleichartige Mitteilung kommt aus dem französischen Schrifttum (zit. nach NORDMANN 1963). W. JAEGER beobachtete kristalline Einlagerungen in die Cornea. In unsere Klinik wurde ein Mädchen mit recidivierender Keratitis dendritica nach IUDR-Behandlung eingewiesen, welches in der Folge ein Ulcus herpeticum mit starker Vascularisation bekam. Im direkten Vergleich mit Kontrollen sah BRUNS im doppelten Blindversuch bei Keratitis herpetica des Menschen keine derart günstigen Heileffekte wie ihn andere Autoren publizierten. Solche Erfahrungen ließen ihn fordern, Vergleiche anzustellen zwischen der Wirksamkeit von IUDR und der Entfernung des infizierten Epithels auf mechanische Weise. Damit übereinstimmend fordern ZINTZ (1962) und LUNTZ (1963) eine strenge Stellung der Indikation für eine solche Therapie.

Der *Kombination von IUDR und Corticoiden* steht schon KAUFMANN (1962) mit Zurückhaltung gegenüber. THIEL und WACKER (1963) haben in ausgewählten Beobachtungen eine günstige Wirkung gesehen, und ROLLY (1963) hält sie für gefahrlos. Weitere Beobachtungen und unsere tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse raten von einer derartigen Kombinationstherapie bei Defekten des Epithels der Hornhaut ab. Ferner ist zu berücksichtigen, daß auch sekundäre tiefe Formen von Keratitis herpetica einen ähnlichen Verlauf nehmen können¹. Bei einer solchen Lage scheinen nur bei günstiger Überwachungsmöglichkeit und großer Erfahrung des Behandelnden Versuche mit der Kombination von IUDR und Corticoiden praktikabel.

Über klinische Beobachtungen bei Anwendung von Proflavin und FPA wurde aus unserer Klinik an anderer Stelle berichtet (WOLLENSAK 1963). Die hier dargestellten tierexperimentellen Ergebnisse stehen in Übereinstimmung. Bei Kenntnis des Wirkungsmechanismus dürfte es einleuchten, daß die Befunde nach Behandlung mit FPA denen bei Anwendung von IUDR gleichen. Allerdings wurden bei ihr die von IUDR beschriebenen Komplikationen vermißt. Für einen solchen Zusammenhang ist festzuhalten, daß diese Behandlung nur bei stationär aufgenommenen Patienten durchgeführt und die Therapie spätestens nach 5—7 Tagen unterbrochen wurde, falls keine eindeutige Besserung eintrat.

Selbst wenn sich kritische Stimmen (BRUNS 1963 u. a.) gegen die kritiklose lokale Anwendung von Antimetaboliten wenden, so würden sie trotzdem bei strenger Indikationsstellung einen unverkennbaren Fortschritt in der Behandlung des Herpes corneae bedeuten. In einer früheren Arbeit aus unserer Klinik (WOLLENSAK 1963) erfolgte aber bereits der Hinweis, daß man die Betrachtungen nicht nur auf den Ort ihrer gewünschten Wirkung, nämlich die Cornea, beschränken dürfe. Ohne Zweifel bestehen genügend große Resorptionsmöglichkeiten über die Bindehaut und die tränenabführenden Wege, um einen Abtransport dieser Substanzen vom beabsichtigten Wirkungsort zu ermöglichen. Damit wäre speziell dann zu rechnen, wenn IUDR oder ähnliche Antimetaboliten als Augenbad, subkonjunktivale Injektion (KÜCHLE 1963) oder in einer Art Dauertropfinfusion in den Fornix inf. conjunctivae (SAMPIMON 1963) zur Anwendung kämen. Die hieraus zu erwartenden Konsequenzen finden sich in einer früheren eigenen Publikation niedergelegt (WOLLENSAK 1963). Nachdem zusätzliche experimentelle Untersuchungen (KRONE 1963) keinen Zweifel daran ließen, daß IUDR auch

¹ *Nachtrag bei der Korrektur:* K. A. REISER (Bonn) berichtet auf der 108. Versammlung des Vereins rhein.-westf. Augenärzte über schwere Hornhautkomplikationen nach IUDR-Applikation bei Keratitis disciformis. Eine gleichartige Beobachtung mit schwerster uvealer Beteiligung liegt auch uns vor. GÜNTHER (Greifswald, pers. Mitt.) sah eine Hornhautperforation bei recidivierender K. dendritica nach IUDR, sodaß augenblicklich sechs derartige Beobachtungen vorliegen.

bei menschlichen Zellen (Histiocyten und Lymphocyten) Chromosomenbrüche auszulösen vermag, ist hier daran zu erinnern. Vor allem erhebt sich die ernste Frage, ob derartige Chemomutagene nicht auch bei lokaler Applikation am Auge in ausreichender Menge in blutbildende Gewebe oder Keimdrüsen gelangen. Ja, es besteht die Möglichkeit, daß in ihnen zusätzlich eine spezifische Anreicherung stattfindet.

Derartige Erwägungen belasten in gleicher Weise die Anwendung von Proflavin zur Therapie der Keratitis herpetica des Menschen. Gewinnt doch diese Substanz dadurch eine schwach mutagene Wirkung, daß sie wahrscheinlich zwischen die Basenpaare der doppelspiraligen Desoxyribonucleinsäuren eindringt (DANNENBERG 1963). Aus diesem Grund darf ihre Verwendung nicht mehr als unbedenklich gelten und wurde sie nur noch im Tierexperiment weiter geprüft. In Übereinstimmung damit dürften die Diphenylsulfonderivate ihre Wirkung einem ähnlichen Mechanismus im Stoffwechsel zu verdanken haben. Da außerdem ihr therapeutischer Einfluß bei den gegebenen Versuchsbedingungen nicht überzeugend ausfiel, besteht kein Anlaß sie weiter anzuwenden.

Hingegen dürfte FPA nach den bisherigen Erfahrungen wohl kaum eine mutagene noch cancerogene Eigenschaft besitzen (RÖHRBORN 1962). Nach experimentell gewonnenen Ergebnissen greift dieser Aminosäure-antagonist nicht in den Nucleinsäurestoffwechsel ein (ZIMMERMANN und SCHÄFER 1960, SCHLOTISSEK und ROTT 1961). Näherhin kamen WILCOX et al. (1963) sowie WECKER et al. (1961) in Übereinstimmung mit SCHÄFER et al. zur Erkenntnis, daß FPA in den Vermehrungsmechanismus der Viren an zwei Stellen einzugreifen vermag. Erstens beeinflusst es die Enzymproduktion, welche der gesteigerten Synthese von spezifischen Virusmakromolekülen dient. Zweitens wird durch es ein „falsches“ Virusprotein gebildet, das seine Funktionen nicht erfüllen kann. Für die Wirksamkeit gegenüber Herpes simplex-Infektionen der Gewebekultur sprechen Befunde von FALKE (1963) und NEWTON et al. (1958). Aus solchen Verhältnissen ist abzuleiten, daß FPA eine denkbar gute Wirkung zur Hemmung der Virusbildung zu entfalten vermag. Hieraus erklärt sich die tierexperimentelle Erfahrung eines günstigen therapeutischen Nutzens bei weniger ausgedehnten Epithelläsionen.

Ziehen wir aus dem gegenwärtigen Stand der Forschung das Fazit, so bleibt kritisch abzuwägen, welchem therapeutischen Gewinn mögliche Gefährdungen gegenüberstehen. Vor allem bleibt noch die Aufgabe, den klinischen Anwendungsbereich der Antimetaboliten für die lokale Therapie der Keratitis herpetica näher abzustecken, während die möglichen Wirkungen auf den genetischen Apparat zu großer Vorsicht mahnen (WOLLENSAK 1963). Dieser Ansicht pflichten A. FRANCESCHETTI und W. LENZ bei. In Übereinstimmung mit WEGNER (1960), NEUBAUER (1963), BRUNS (1963) u. a. und dem Wirkungsmechanismus von FPA

hat sich bei superfizieller Keratitis herpetica uns folgendes Vorgehen in der Klinik bewährt. Zuerst werden die befallenen Hornhautbezirke mechanisch (Abrasio) JONES (1960) oder chemisch (Jodierung u. a.) soweit als möglich entfernt. Dann erfolgen tagsüber stündlich, in der Nacht zweistündlich Instillationen von 0,3%iger Lösung von para-Fluorphenylalanin (FPA).

Zusammenfassung

Es wird über Untersuchungen zur Therapie der experimentellen Keratitis herpetica beim Kaninchen berichtet. Nach lokaler Anwendung zeigten 5-jodo-2-deoxyuridin (IUDR), para-Fluorphenylalanin (FPA) und Proflavin gute therapeutische Wirkungen. Hierbei erscheint die Speicherung von Proflavin in der Hornhaut bemerkenswert. Sie kann Zeichen einer Überdosierung darstellen. Zum Unterschied davon gewinnen die geprüften Disulfonderivate auf den herpetischen Prozeß kaum günstigen Einfluß, außerdem werden sie ebenfalls gespeichert. Dies führt zu erheblichen Reizerscheinungen und in der Abheilung zur erheblichen Narbenbildung mit Vascularisation. Der Vergleich mit klinischen Beobachtungen gibt wertvolle Aufschlüsse. Insbesondere scheint die kombinierte Anwendung von IUDR und Cortisonderivaten nicht unbedenklich. Nachdrücklich ist auf Komplikationen am Ort der lokalen Anwendung und auf mögliche Fernwirkungen am genetischen Apparat hinzuweisen. Nach dem derzeitigen Stand empfiehlt sich bei den superfiziellen Formen der Keratitis herpetica weiterhin die mechanische oder chemische Entfernung des erkrankten Gewebes durch Abrasio oder Jodierung mit anschließender lokaler Verabreichung von FPA als Methode der Wahl.

Summary

Report about examinations of the therapy of the experimental Keratitis herpetica at the rabbit. After local use 5-jodo-2-deoxyuridin (IDU), para-Fluorphenylalanin (FPA) and Proflavin were showing good therapeutical effects. Here is the storage of Proflavin in the cornea remarkable, which could be a sign of overdosage. But differently to the Proflavin are the proved derivatives of Disulfon winning by the herpetical process hardly a favourable influence. Besides they are also stored. This is leading to considerable appearances of irritation and in the healing to intensiv cicatrization with vascularisation. The comparison with clinical observations gives precious informations. Especially seams the combined use of IDU and derivatives of Cortison not to be unserious. It has to be emphasized to the complications at the place of local use and to possible distant-effects at the genetic apparatus. After the present

position it is to be recommended as method of choice at the superficial forms of Keratitis herpetica furtheron the mechanical or chemical removal of the sick tissue by abrasio (corneae) or iodation with connecting local application of FPA.

Literatur

- BURN, R. P.: A double blind study of IDU in human herpes simplex keratitis. *Arch. Ophthalm.* **70**, 381—384 (1963).
- CHING, R. P.: Experience with IDU. *Arch. Ophthalm.* **69**, 543—544 (1963).
- CORRIGAN, M. J.: Treatment of dendritic corneal ulceration. *Brit. med. J.* **1962 II**, 304—305.
- CORWIN, M. E., M. OKUMOTO, P. THYGESON, and E. JAWETZ: IDU in experimental herpes keratitis. *Amer. J. Ophthalm.* **55**, 225—229 (1963).
- DANNENBERG, H.: Zum Wirkungsmechanismus krebserzeugender Faktoren. *Dtsch. med. Wschr.* **88**, 605—616 (1963).
- DAVIDSON, S. J.: 5-jodo-2-deoxy-uridine in herpetic keratitis. *Lancet* **1963 I**, 555.
- FALKE, D.: Die Hemmung der Synthese des Herpes simplex-Virus durch p-FPA. III. Intern. Kongr. f. Chemoth. Stuttgart 1963 (im Druck).
- FRANCESCHETTI, A.: Persönliche Mitteilung.
- GORDON, D. M., and D. A. KARNOFSKY: Chemotherapy of herpes simplex keratitis. *Amer. J. Ophthalm.* **55**, 229—234 (1963).
- HAVENER, W. H., and J. WACHTEL: IDU-therapy of herpetic keratitis. *Amer. J. Ophthalm.* **55**, 234—237 (1963).
- HERTZBERG, R.: The use of IDU in the treatment of herpes simplex keratitis. *Med. J. Aust. (I)*, **50**, 13 (1963).
- JAEGER, W.: Tagg Bayer. Augenärzte 1963, Diskussion, Erlangen.
- JONES, B.: The management of ocular herpes. *Trans. ophthalm. Soc. U. K.* **79**, 425 (1960).
- KAUFMANN, H. E.: Chemotherapy of virus disease. *Chemotherapia (Basel)* **7**, 1—16 (1963).
- , and E. D. MALONEY: Experimental herpes simplex keratitis. The effect of corticosteroids and epithelial curettage. *Arch. Ophthalm.* **66**, 99—102 (1961).
- IDU and Hydrocortisone in experimental herpes simplex keratitis. *Arch. Ophthalm.* **68**, 396—398 (1962).
- E. L. MARTOLA, and C. DOHLMANN: Use of 5-jodo-2-deoxyuridine (IDU) in Treatment of herpes simplex keratitis. *Arch. Ophthalm.* **68**, 235—239 (1962).
- — — Herpes simplex treatment with IDU and corticosteroids. *Arch. Ophthalm.* **69**, 468 (1963).
- A. NESBURN, and E. MALONEY: IDU therapy of herpes simplex. *Arch. Ophthalm.* **67**, 583—591 (1962).
- , and L. WEINSTEIN: Clinical cure of herpes simplex keratitis by 5-jodo-2-deoxyuridine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **109**, 251—252 (1962).
- KRONE, W.: Zit. nach SCHMACK (pers. Mitteilung).
- KÜCHLE, H. J.: Vortrag Tagg Bay. Augenärzte, Erlangen, 1963.
- LENZ, W.: Persönliche Mitteilung.
- LERMANN, S., J. DOYLE, and R. F. DOYLE: Effect of 5-fluorinated pyrimidines on herpes simplex virus. *Nature (Lond.)* **9**, 986—988 (1962).
- LUNTZ, M. H., and F. O. MACCALLUM: Treatment of herpes simplex keratitis with 5-jodo-2-deoxy-uridine. *Brit. J. Ophthalm.* **47**, 449—456 (1963).

- MAXWELL, E.: Treatment of corneal disease with 5-jodo-2-deoxyuridine (IDU). Amer. J. Ophthal. **55**, 237—238 (1963).
- NASEMANN, TH.: Die Wirkung von Diphenylsulfonderivaten auf das Herpes simplex Virus. Klinische, virologische und mikromorphologische Resultate. III. Intern. Kongr. f. Chemoth. Stuttgart 1963 (im Druck).
- NEUBAUER, H.: Sitzg der Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg 1963, Diskussion (im Druck).
- NEWTON, A., and M. G. P. STOKER: Changes in nucleic acid content of HeLa cells infected with herpes virus. Virology **5**, 549—560 (1958).
- NORDMANN, J.: Sitzg der Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg 1963, Diskussion (im Druck).
- PERKINS, E. S., R. M. WOOD, W. H. PRUSOFF, M. L. SEARS, and A. D. WELCH: Antiviral activities of several iodinated pyrimidine deoxyribonucleosides. Nature (Lond.) **194**, 985—986 (1962).
- PÖTSCH, F.: Der Einfluß von Diphenylsulfonderivaten auf die Vermehrung von Herpes simplex-Viren in Zellkultur. III. Intern. Kongr. f. Chemoth. Stuttgart 1963 (im Druck).
- RÖHRBORN, G.: Chemische Konstitution und mutagene Wirkung. Klassifizierungsversuch chemischer Mutagene. Experientia (Basel) **16**, 523—529 (1960).
- ROLLY, H.: Erfahrungen mit halogenierten Uracil Desoxyribosiden bei Virusinfektionen. III. Intern. Kongr. f. Chemoth. Stuttgart 1963 (im Druck).
- SAMPIMON, R. L. H.: New ways of treatment keratitis herpetica. Ophthalmologica (Basel) **146**, 314—320 (1963).
- SCHOLTISSEK, C., and R. ROTT: Influence of p-Fluorphenylalanine on the Production of viral ribonucleic acid and on the utilizability of viral protein during multiplication of fowl-plague virus. Nature (Lond.) **191**, 1023—1024 (1961).
- THIEL, R., u. A. WACKER: Die Behandlung der Keratitis herpetica mit thyminalogen Verbindungen. Klin. Mbl. Augenheilk. **141**, 94—108 (1962).
- WECKER, E., and E. SCHÖNNE: Inhibition of viral RNA synthesis by parafluorphenylalanine. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **47**, 278—282 (1961).
- WEGNER, W.: Tagg Bayer. Augenärzte, München 1959, Diskussion.
- WILCOX, W. C., and H. S. GINSBERG: Protein synthesis in type 5 adenovirus infected cells. Effect of p-FPA on synthesis of protein, nucleic acids and infectious virus. Virology **20**, 269—280 (1963).
- WITMER, R.: Herpes simplex keratitis. Neue Behandlungsmöglichkeiten mit Joddeoxyuridine und Gamma-Globulin. Ophthalmologica (Basel) **145**, 312—319 (1963).
- WOLLENSAK, J.: Neuere Gesichtspunkte zur Therapie des Herpes corneae. Tagg der Bayer. Augenärzte München 1960. Klin. Mbl. Augenheilk. **138**, 588 (1961).
- Antimetaboliten zur Therapie von Viruserkrankungen am Auge. III. Intern. Kongr. f. Chemoth. Stuttgart 1963 (im Druck).
- Weitere Erfahrungen mit Antimetaboliten bei Keratitis herpetica (einschließlich IDU). Tagg der Bayer. Augenärzte Erlangen 1963 (im Druck).
- ZIMMERMANN, T., and W. SCHÄFER: Effect of p-Fluorphenylalanine on fowl plague virus multiplication. Virology **11**, 676—698 (1960).
- ZINTZ, R., u. O. VIVELL: Neue Wege in der Behandlung herpetischer Hornhauterkrankungen. Ophthalmologica (Basel) **145**, 320—327 (1963).

Priv.-Doz. Dr. J. WOLLENSAK,
Univ.-Augenklinik, 852 Erlangen, Universitätsstraße 27

LEBENS LAUF

Am 22. 1. 1940 wurde ich in Sondershausen / Thüringen als erstes Kind des Rundfunkmechanikermeisters Rudolf Klare und seiner Ehefrau Dora, geb. Hiensch, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Sondershausen wurde ich im Jahr 1954 in die Geschwister-Scholl-Oberschule Sondershausen aufgenommen. Im Juni 1958 bestand ich das Abitur und im April 1959 legte ich in Tübingen die Ergänzungsprüfung zum Reifezeugnis der SBZ ab. Im Sommer-Semester 1959 begann ich in Tübingen mit dem Studium der Medizin. Nach dem Winter-Semester 1959/60 wechselte ich an die Universität Erlangen-Nürnberg über. Das Physikum bestand ich im April 1962 in Erlangen, das Staatsexamen beendete ich in Erlangen im Juli 1965.

Erlangen, Juli 1965

